

CAPÍTULO 7

COMPUESTOS ORGANOMETALICOS DE LITIO. FUNDAMENTOS Y APLICACIONES

*Cristian Rodríguez y Norma Sbarbati Nudelman**

Depto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires.
(E-mail:sbarbati04@gmail.com)

y

*Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales,
Av. Alvear 1711, 4° piso, 1014-Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los compuestos organolíticos (OLi) se encuentran entre los organometálicos más versátiles y sus aplicaciones se han incrementado notoriamente en las dos últimas décadas. La reactividad como nucleófilos es excepcional y su alta versatilidad está estrechamente vinculada con las variadas estructuras y agregados que pueden adoptar, tanto en fase sólida como en solución, reveladas recientemente con sofisticadas tecnologías. Las estructuras pueden además modificarse sutilmente mediante la complejación con variados aditivos, lo que expande poderosamente su capacidad para reacciones *estereoespecíficas* en *síntesis asimétrica*. Este capítulo describe someramente los fundamentos estructurales y electrónicos de los OLi y varias de sus más destacadas aplicaciones, algunas logradas en nuestro laboratorio. Reacciones de *inserción de CO* y de *NO* en la unión C-Li y N-Li, para generar nuevas moléculas; de *adición conjugada* a alquenos electrodeficientes; reacciones “*one-pot*” sin cambios de solventes; secuencias *tándem de litiación-sustitución-ciclación* que ofrecen notables ahorros de energía, minimización de residuos, y altos rendimientos; las reacciones de *desprotonación* con estrategias que permiten el control *regio* y *estereoquímico*, son algunas de las aplicaciones más recientes. En la búsqueda de reactivos y procesos más “limpios”, y de síntesis orgánica “verde”, los reactivos OLi constituyen uno de los reactivos protagónicos más destacados.

Palabras clave: Organoliticos; estructuras; inserción de CO y de NO; secuencias tándem litiación-sustitución-ciclación; control estereoquímico.

Abstract

Organo-lithium Compounds. Fundamentals and Applications. The organolithium compounds (OLi) are among the more versatile organometallic compounds and their applications have increased notoriously in the last two decades. They exhibit an exceptional reactivity as nucleophiles, and their high versatility is closely related to the several structures and aggregates they are

able to form, in solid phase and in solution, as recently shown by sophisticated technologies. The structures can be also finely modified through complexation with a variety of additives, and this feature widely opens their scope for *stereospecific reactions in asymmetric synthesis*. This chapter briefly describes the structural and electronic fundamentals of OLi and some of their most recognized applications, some of them developed in our laboratory. *CO and NO Insertion in the C-Li and N-Li bonds*, to generate new molecules; *conjugated addition to electro-deficient alkenes*; *“one-pot” reactions without solvent changing*; the *tandem lithiation-substitution-cyclization* sequences with exceptional energy savings, minimation of residues and high yields; the *deprotonation reactions* with strategies that allow the *regio- and stereochemical control* are some of the more recent applications. In the search for “cleaner” chemicals and processes, and of “green” organic synthesis, the OLi constitute one of the more convenient chemical reagents.

Keywords: Organolithiums; structures; CO and NO insertions; tandem lithiation-substitution-cyclization sequences; stereochemical control.

INTRODUCCION

Los compuestos organolíticos (OLi) se encuentran entre los organometálicos más utilizados, y su uso en Síntesis Orgánica se incrementó notoriamente en las dos últimas décadas debido a su muy amplia versatilidad [1,2]. Recientemente, también se han utilizado con nanopartículas de Pd como catalizador [3a] y en la síntesis de nanotubos [3b]; en nuevos materiales son útiles para la funcionalización de MCM-41 mesoporoso [4].

La reactividad de los OLi como nucleófilos es excepcional, representan el tipo de reactivo más conveniente como fuente de intermediarios carbaniónicos [2,5]. También es destacable su capacidad para remover protones de escasa acidez, reemplazándolos por átomos de litio, operación conocida como litiación (protones unidos a C sp^2 de alquenos, o sp , de alquinos). Existen diversos trabajos de litiaciones de alquenos y alquinos, que pueden llevarse a cabo con BuLi a bajas temperaturas [6]. La desprotonación vinílica de *cis*-estilbeno se puede lograr fácilmente empleando *sec*-butil-litio (s-BuLi) en THF a -25°C ; y el protón alquílico de 10-etinil-2,5-dimetilazaferroceno puede ser fácilmente desprotonado por BuLi, en THF, a -78°C , el alquínil-litiado resultante es muy reactivo para transformaciones posteriores [7].

La desprotonación directa de compuestos orgánicos por medio de OLi, seguida de la adición subsecuente de un electrófilo representa una estrategia muy eficiente para la funcionalización de diversos sustratos [6,8]. Esta generación de compuestos litiados es altamente eficiente desde un punto de vista sintético, ya que se evitan pasos adicionales para funcionalizar el sustrato de partida. Asimismo, la litiación directa de compuestos arílicos o heteroarílicos seguida por el atrapamiento *in-situ* con electrófilos tiene amplia aplicación sintética. La versatilidad de los OLi, su reactividad, y en muchos casos la

selectividad, están estrechamente vinculadas a las muy variadas estructuras que pueden adoptar, que han sido elucidadas merced al espectacular desarrollo de las distintas espectroscopias en la última década.

1. Estructura de compuestos organolíticos

Los OLi se encuentran normalmente asociados, en forma de agregados, tanto en solución como en estado sólido, e inclusive en fase gaseosa. Dicha característica se ha establecido por diversas metodologías experimentales, tales como medidas coligativas, determinaciones estructurales de cristales por difracción de rayos X, espectroscopía de masa, y otras técnicas. Por estudios de infrarrojo se dedujo que el metil-litio (MeLi) no existe como monómero, ni aún en fase gaseosa, y los resultados de difracción de rayos X, muestran estructura tetramérica [9]. Además de las evidencias experimentales de la existencia de oligómeros, ésta se complementa con estudios teóricos, tanto con métodos “*ab-initio*” como semiempíricos [10].

La agregación de los OLi les permite alcanzar un grado de estabilidad mucho mayor que el que tendrían como especies monoméricas, ya que los cationes litio, deficientes en electrones, se encuentran de este modo en cercanía a las zonas más ricas en densidad electrónica de las porciones carbaniónicas de las moléculas. En una molécula de RLi aislada, el número de electrones de valencia es demasiado bajo como para emplear todos los orbitales de valencia disponibles en enlaces de 2 centros y 2 electrones. En cambio, en los agregados (LiR)_n esta deficiencia electrónica se compensa por la formación de enlaces multicéntricos. Los efectos de solventes son de gran importancia ya que influyen dramáticamente los estados de agregación y la reactividad de los alquil-litios, de dialquilamiduros de litio y de otros OLi [11]. El grado de asociación es mayor en solventes hidrocarbonados (como hexano, pentano, éter de petróleo), que proporcionan poca coordinación a los átomos de litio, que en solventes con capacidad donora de carga, como tetrahidrofurano (THF) y éter etílico (Et₂O), capaces de coordinar fuertemente con el litio y estabilizar más adecuadamente a los OLi en solución [12]. Los solventes hidrocarbonados involucran escasa o nula coordinación a los átomos de litio, y los efectos de solventes asociados consisten primariamente en polarización dieléctrica, interacciones dispersivas y cavitación.

La hexametilfosforamida, (HMPA) constituye el otro extremo. Ésta se coordina a los átomos de litio tan intensamente, que en condiciones adecuadas, es posible detectar acoplamiento Li-P a 2 enlaces (2J_{LiP}) por ⁷Li- y ³¹P-RMN [13]. En soluciones de Et₃PhB-Li⁺ en THF, a -110°C, con cantidades crecientes de HMPA. En estas condiciones, el intercambio de ligandos de HMPA coordinada es suficientemente lento como para permitir diferenciar a la HMPA libre y coordinada. Puede observarse que, mientras que en ausencia de HMPA se presenta un singulete para el ⁷Li-RMN, correspondiente a Li tetraédricamente solvatado por THF, al añadir HMPA el singulete se desdobra progresivamente (al ir aumentando la concentración de HMPA), observándose las señales de una serie de complejos de coordinación conteniendo entre 1 y 4 moléculas de

HMPA unidas al Li. También se evidencia la presencia de estos complejos en el ^{31}P -RMN, desde que se comienza a añadir HMPA [14].

Para aprovechar al máximo la excepcional versatilidad de los OLi se hace cada vez más importante el conocimiento preciso de las diversas estructuras que pueden adoptar especialmente en solución. Los ligandos como THF y Et_2O dan lugar a la formación de complejos con uniones metal-ligando lábiles, el intercambio de éstas es lo suficientemente rápido como para poder observarlo en la escala de tiempo de RMN [15]. La mayor parte de los compuestos alquil-líticos son hexaméricos en solución (en solventes poco polares), excepto cuando presentan ramificaciones en posiciones α o β , por efecto de las cuales forman agregados tetraméricos, aunque cuando el grupo alquilo es muy grande (como en el caso de mentil-litio y benzil-litio), pueden formar agregados menores.

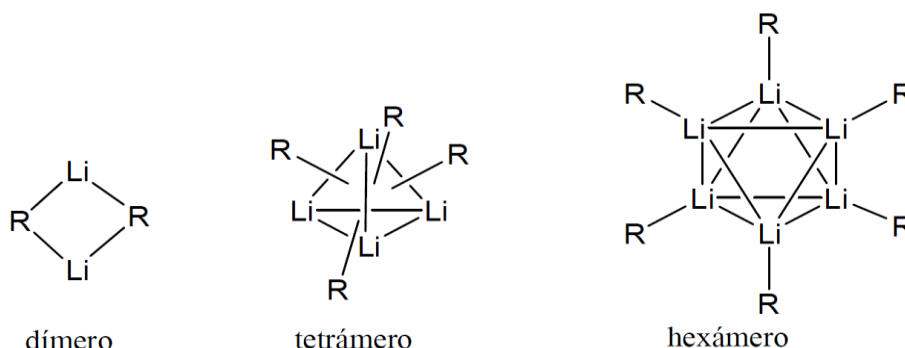


Fig. 1. Conformaciones comúnmente adoptadas por alquil-litios en solución.

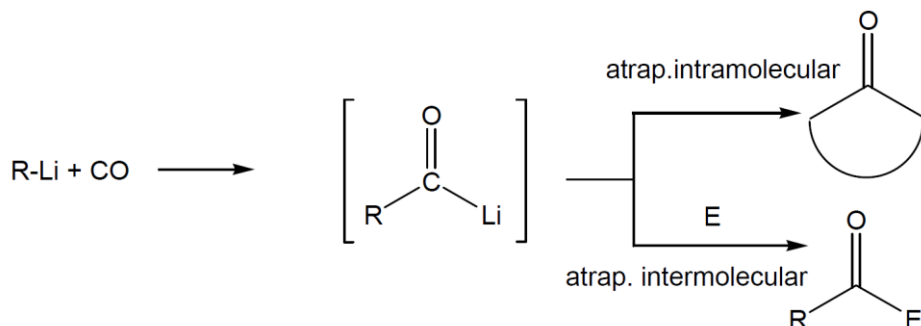
En la Fig. 1, donde R representa al grupo alquilo, se muestran conformaciones dimérica, tetramérica y hexamérica adoptadas comúnmente por muchos alquil-litios en solución [16]. El BuLi forma agregados hexaméricos en solución en hexano, mientras que en Et_2O forma tetrameros, y en THF, que posee mayor capacidad donora que el Et_2O , existe en forma de tetrameros y dímeros, en equilibrio [17]. El MeLi es tetramérico en solución 0.6M en THF a 193°K. El grado de agregación también es dependiente de la estructura (y del impedimento estérico) del OLi en cuestión. Por este motivo, en THF el MeLi es tetramérico, el BuLi existe como especies diméricas y tetraméricas en equilibrio, el s-BuLi está presente en forma de monómeros y dímeros, el fenil-litio se presenta como dímico y el *ter*-butil-litio, el más impedido, es monomérico [18].

2. Aplicaciones en síntesis

2.1. Inserción de CO

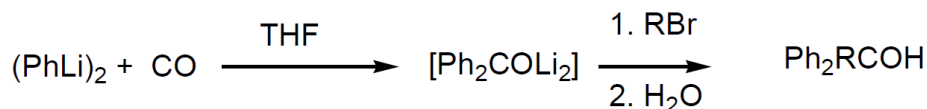
La reacción de OLi con CO constituye una importante estrategia para generar un reactivo, el “*acil-litio*”, esencial para realizar adiciones *nucleofílicas* [19]. Debido a su elevada reactividad, por mucho tiempo se consideró a esta reacción de escasa utilidad

sintética. No obstante, en nuestro grupo se desarrollaron metodologías apropiadas para la carbonilación primaria de OLi mediante el atrapamiento *in-situ* intra o intermolecular del intermediario formado, (ver Esquema 1) el cual es electrófilo, la función carbonilo se vuelve susceptible al ataque nucleofílico (constituyendo así la muy buscada *inversión* de la polaridad).



Esquema 1

Los aniones *acilo* son de interés primario por su capacidad como *agentes nucleofílicos* poderosos, contrapuesta a la conocida capacidad *electrofílica* del grupo carbonilo. Su alta reactividad ha sido empleada de modo constructivo para la generación de nuevas moléculas y diversas aplicaciones sintéticas. La primera fue la obtención "one pot" de difenilalquilcarbinoles (Ph_2RCHO), por carbonilación de $PhLi$ en THF, en presencia de un bromuro de alquilo apropiado (ver Esquema 2).



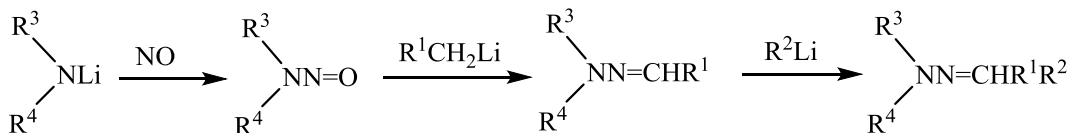
Esquema 2

La secuencia *tándem* de OLi con monóxido de carbono seguida por la reacción de electrófilos adecuados, E, provee una herramienta muy útil para la síntesis de una amplia variedad de moléculas conteniendo uno o más grupos carbonilo. Su utilidad se demostró ampliamente, con un variado número de OLi y diversos electrófilos, E [20,21].

2.2. Inserción de NO en enlaces N-Li

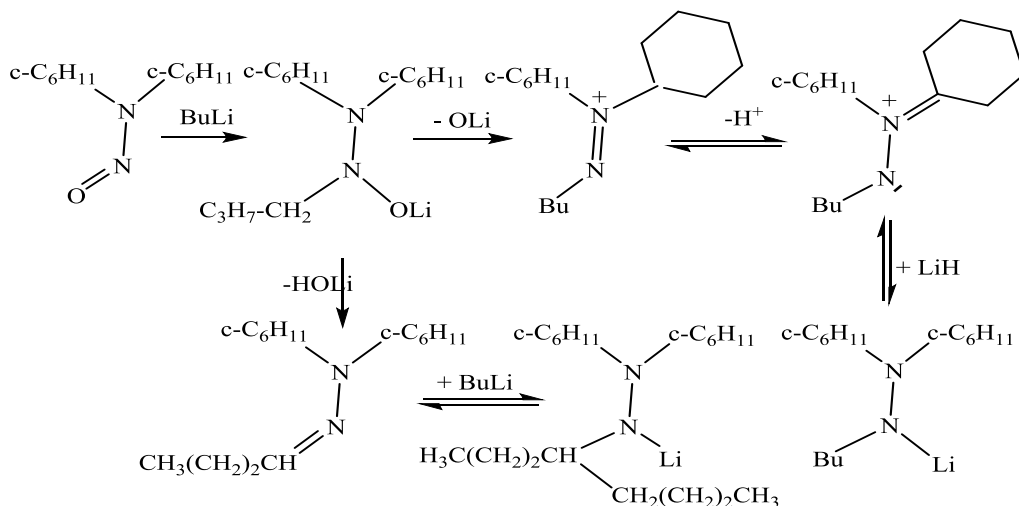
Entre los OLi los dialquil amiduros de litio se utilizan con frecuencia como bases altamente reactivas y selectivas para la formación de una amplia gama de carbaniones estabilizados, para reacciones de alquilación asimétrica y en protocolos de adición-ciclación *tándem* para *síntesis asimétrica* [22]. Por otro lado, hay muy activa investigación sobre las *nitrosaminas*, especialmente por su conocida relación con el

cáncer, además de una reciente preocupación por su presencia en el ambiente y en alimentos [23]. Los métodos de síntesis de nitrosaminas son escasos y laboriosos; en la búsqueda de nuevas estrategias, y a la luz de los buenos resultados obtenidos con la inserción de CO nos pareció interesante examinar la posible *inserción de NO* en la unión *N-Li*. Esta nueva reacción resultó ser una metodología altamente conveniente para la obtención de variadas nitrosaminas a partir de diversos amiduros de litio [2,24]



Esquema 3

La reacción es extremadamente sensible a las condiciones de reacción. Variables como: método de preparación de amiduro; presión de NO, solventes, temperatura, concentración inicial de amiduro, etc. debieron ser ajustadas en cada caso para obtener buenos rendimientos, pero al mismo tiempo nos permitieron encontrar nuevas alternativas para la síntesis de hidrazonas y de hidracinas alquil sustituidas. La primera etapa en el Esquema 3 implica la inserción de NO, luego adición de OLi en el grupo nitroso para dar un aducto que por eliminación de HO⁻ Li⁺ produce una *hidrazona*. La adición posterior de RRLi en el doble enlace puede generar una *hidracina*, y posteriormente una *trialquilhidracina*.



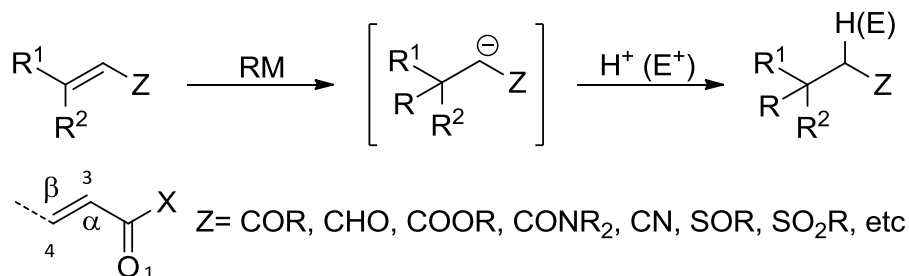
Esquema 4

Posterioros estudios mecanísticos permitieron predecir la posible existencia en solución de aductos entre nitrosaminas y amiduros, los que pudieron ser luego caracterizados por difracción de rayos X [24b] y por espectroscopia de RMN [24c] resultando ser los primeros aductos formamida-amiduros de litio descritos en la

literatura. Por determinaciones cinéticas de las distintas etapas involucradas en las reacciones descritas, pudimos establecer una serie de equilibrios cruzados mostrados en el Esquema 4 que explican los diversos productos que pueden obtenerse [2]. Merece comentarse que hay un renovado interés en las hidrazonas e hidracinas debido al reciente descubrimiento de sus destacadas actividades biológicas (como medicinas, pesticidas, y precursores de amino ácidos), además de su utilidad como bloques para síntesis de heterocíclicos [25].

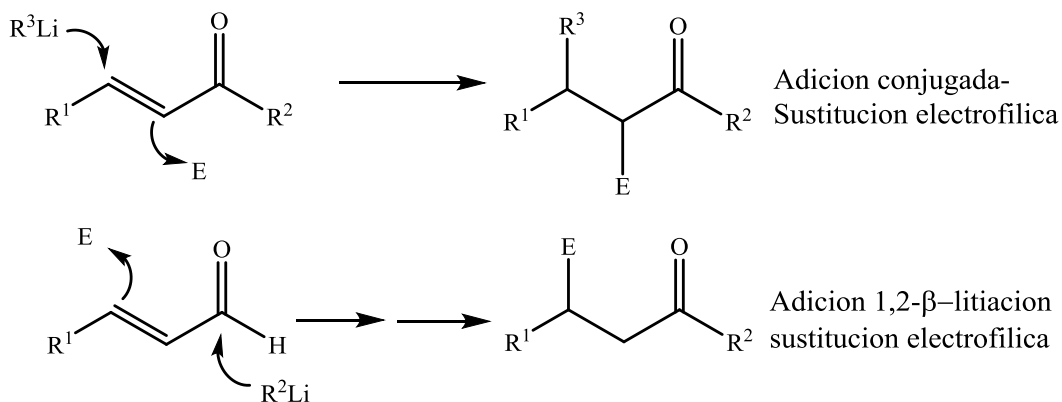
2.2. Reacciones de adición conjugada

La adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos electrodeficientes, constituye uno de los principales métodos sintéticos para la formación de enlaces C-C [26]. Esta se caracteriza por la transformación de un carbono sp^2 en un carbono sp^3 mediante la adición nucleofílica del fragmento orgánico R de un reactivo organometálico RM al carbono β de un alqueno electrodeficiente, obteniéndose, en primer lugar, un carbanión estabilizado por el grupo funcional Z. La protonación o captura de dichos intermediarios con un electrófilo conduce a los productos finales, como se muestra en el Esquema 5.



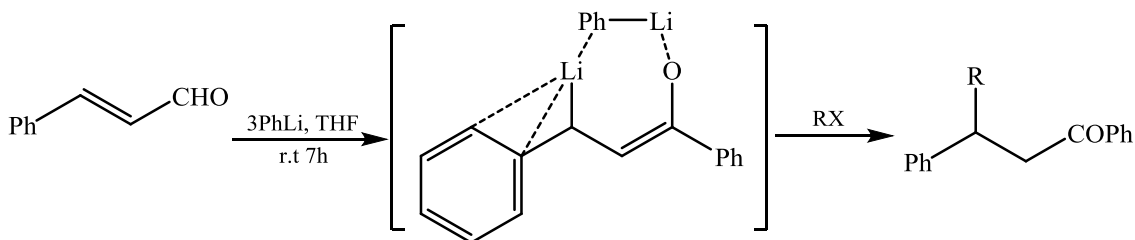
Esquema 5

En particular, la secuencia *tándem de* adición conjugada-sustitución electrofílica, es una estrategia ambientalmente benigna para la obtención de compuestos carbonílicos α,β -disustituídos. Es muy importante la búsqueda de procesos químicos más “limpios”; una secuencia *tándem* como la que se muestra en el Esquema 6, y otras generadas en nuestro laboratorio, constituyen estrategias “verdes” por cuanto suceden sin cambios de solventes, sin la utilización de agentes de derivatización y con una mínima producción de residuos [27].



Esquema 6

Este tipo de transformaciones depende fuertemente de las condiciones de reacción, que pueden ser modificadas para dar en primer lugar una adición 1,2 del OLi al carbonilo, generando un intermediario capaz de ser atrapado por un electrófilo. El producto final es otro compuesto carbonilo sustituido en la posición β. Esta nueva estrategia permite la síntesis “one pot” de dihidrochalconas β-sustituidas con un alto rendimiento [28]. Estudios por RMN de la mezcla de reacción, así también como reacciones de intercambio isotópico indican que el intermediario en esta reacción sería el precursor β-litiado que se muestra en el Esquema 7.



Esquema 7

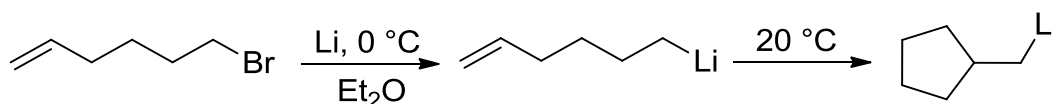
Un enfoque diferente a las secuencias litiación-sustitución son las reacciones que implican *desprotonación sustitución*, donde existe la formación de un complejo entre el OLi y el grupo funcional en cuestión, previo a la desprotonación dirigida por el Li. Este efecto se denomina efecto de proximidad inducida por complejos (CIPE) [29]. El CIPE es la clave para entender la regio- y estereoquímica de las reacciones de OLi con precursores orgánicos involucrando gran variedad de funcionalidades [30]. Varios complejos de coordinación se caracterizaron estructuralmente mediante difracción de rayos X [31a] y espectroscopia de NMR [31b], entre otras. La proximidad entre el OLi y el grupo funcional inducen una estructura de transición favorable para la formación de productos inesperados [32]. La secuencia litiación-sustitución mediadas por ligandos quirales para promover la estereoselectividad en compuestos proquirales se han explotado ampliamente durante los últimos años. La desprotonación asimétrica por parte del reactivo OLi puede ser el paso enantiodeterminante en la reacción y se han utilizado

diferentes aditivos auxiliares para este fin; en particular la (-)-esparteína, es muy eficaz en este tipo de transformaciones estereoselectivas, con alto exceso enantiomérico.

2.4. Reacciones de carbolitiación

Las reacciones de carbolitiación, son aquéllas en las que un enlace C-M de un compuesto organometálico, OM, se adiciona a un enlace múltiple C-C desactivado, dando origen a un nuevo enlace C-C y a otro compuesto organometálico, el cual puede usarse en transformaciones posteriores [33]. Para que esta reacción sea un proceso útil, el nuevo derivado OM debe ser menos reactivo frente al sustrato que el OM precursor, para evitar que ocurran reacciones de polimerización del compuesto carbometalado, en otras palabras la capacidad de carbometalación del compuesto precursor debe ser superior a la del producto metalado. No ocurre así en las reacciones de carbometalación intramolecular donde el factor entrópico inhibe el proceso de polimerización y tanto el compuesto OM precursor como el producto pueden tener reactividades parecidas.

Las reacciones de carbometalación pueden llevarse a cabo con compuestos OM de litio, magnesio, cobre y zinc entre otros, siendo los compuestos organolíticos los más utilizados debido a su extraordinaria versatilidad. La reacción de carbolitiación *intramolecular* resulta un procedimiento muy atractivo para la formación de compuestos cíclicos, en particular pentaciclos y sus derivados heterocíclicos [34]. Ofrecen la ventaja de que junto con la formación del ciclo se genera un nuevo OLi, el cual puede a su vez reaccionar con un electrófilo, obteniéndose así *carbociclos funcionalizados* en un solo paso de reacción, (ver Esquema 8).

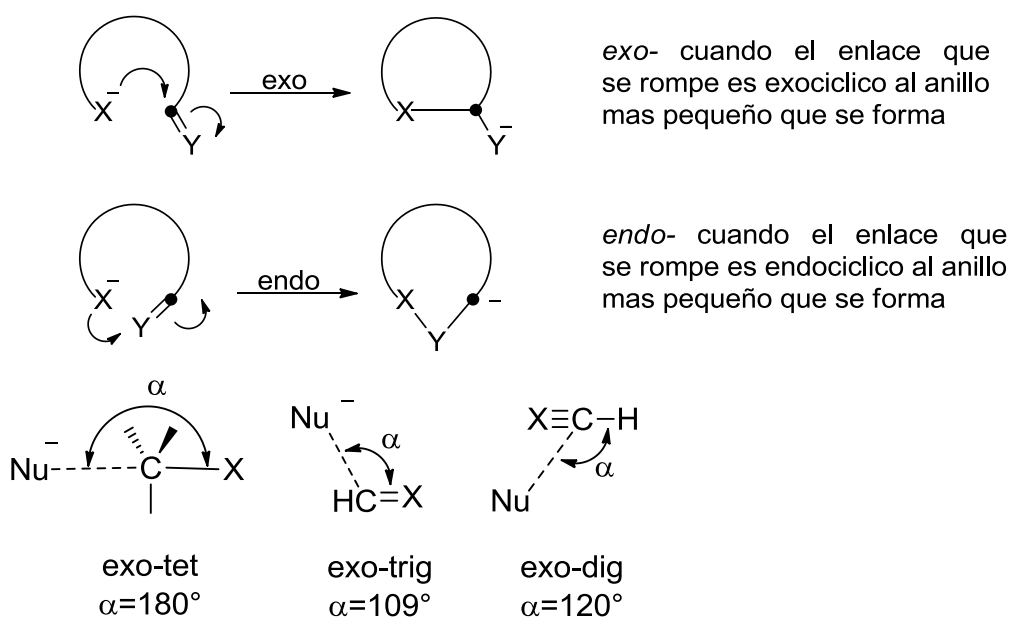


Esquema 8

Para obtener el OLi de partida se han publicado varios métodos entre ellos podemos destacar: a) intercambio yodo-litio o bromo-litio utilizando un reactivo de alquil-litio; b) intercambio azufre-litio partiendo de feniltioéteres y empleando arenuros de litio; c) transmetalación estaño-litio a partir de tri-n-butilestannanos insaturados y n-butyl-litio y d) intercambio cianuro-litio usando arenuros de litio. De estos métodos, el más empleado es el intercambio yodo-litio o bromo-litio [35].

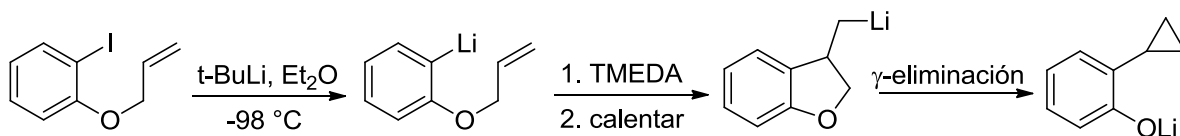
Una característica muy peculiar de los OLi, de gran utilidad en síntesis orgánica, es su capacidad para producir reacciones *estereoespecíficas* [36]. Las reacciones de carbometalación intramolecular suelen seguir las reglas de Baldwin, que predicen la factibilidad para la formación de anillos a través de ataques nucleofílicos, basándose en requerimientos estereoquímicos de los correspondientes estados de transición. Baldwin desarrolló un sistema unificado para el proceso de ciclación basado en tres factores el primero es el *número de átomos* involucrados en el anillo (5 y 6 son los anillos más

comunes); el segundo factor incluye el *tipo de proceso* involucrado en el cierre de anillo [37]. Se utiliza el sufijo *exo-* cuando el enlace que se rompe es exocíclico respecto del anillo más pequeño que puede formarse, es decir, cuando el ataque se produce sobre el penúltimo átomo de la cadena y el último átomo queda fuera del ciclo que se acaba de formar. Mientras que se llama *endo-* cuando el enlace que se rompe queda dentro del ciclo más grande que puede formarse, es decir, cuando la parte nucleofílica de la cadena ataca al extremo opuesto de la misma. Por último, se utilizan los sufijos *tet*, *trig* y *dig* según cuál sea la hibridación en el punto de cierre del anillo, es decir, si es tetraédrico (hibridación sp^3), trigonal (sp^2) o diagonal (sp), respectivamente. Las reglas se aplican cuando el nucleófilo ataca al enlace en cuestión siguiendo una trayectoria determinada, esto es con un ángulo de 180° (inversión de Walden) para *exo-tet*, 109° (trayectoria de Burgi-Dunitz) para *exo-trig* y 120° para *endo-dig* (ver Esquema 9).



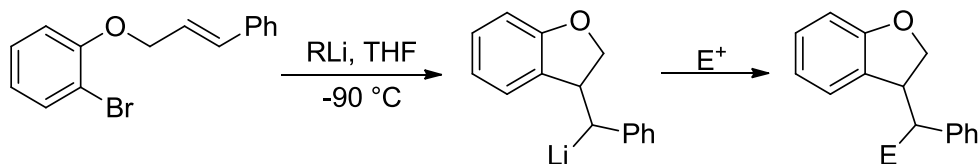
Esquema 9

Dada su gran versatilidad para la síntesis de carbociclos, la carbolitiación intramolecular es muy utilizada, y el grupo de Bailey la ha estudiado ampliamente [38]. Una limitación importante es que la metodología de intercambio halógeno-litio con ioduros secundarios puede dar lugar a productos de eliminación [38c]. Además, la carbociclación de compuestos de 5-hexenil-litio portadores de uno o dos grupos alquilo en la posición olefínica terminal usualmente no es posible [38d]. Pueden constituir excepciones, los casos en los que el organolítico intermedio pueda sufrir eliminación, o cuando los sustituyentes son fenilo, trimetilsililo, ciclopropilo o arilsulfanilo [39].



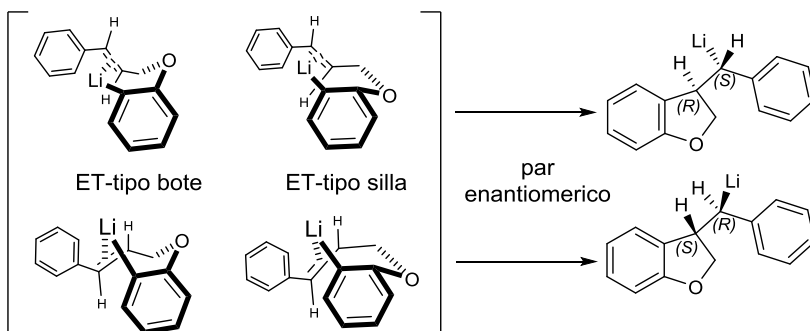
Esquema 10

Cuando Bailey trató de preparar 2,3-dihidrobenzofuranos por ciclación de 2-(2-propenoil)-fenillitio encontró que el producto principal de la reacción era 2-ciclopropilfenol, e interpretó estos resultados proponiendo que el intermediario litiado sufría un proceso de γ -eliminación para dar el producto final como se muestra en el Esquema 10 [40]. Nuestro grupo desarrolló luego una ruta para obtener estos derivados. Para evitar la γ -eliminación, se propuso como alternativa la utilización de sustituyentes que puedan proveer estabilización por resonancia del intermediario cíclico litiado [41]. El Esquema 11 describe esta secuencia de reacción en la que se colocó un sustituyente fenilo en la posición γ , y se atrapó el intermediario utilizando diferentes electrófilos *in situ*, obteniendo así buenos resultados en el rendimiento de la ciclación (85-98%).



Esquema 11

Por otro lado, la carbolitiación intramolecular *exo-trig* es promisorio ya que puede conducir a ciclopentanos y sus derivados heterocíclicos y policíclicos.



Esquema 12

Nuestro grupo ha desarrollado recientemente una reacción de ciclación intramolecular con un muy interesante mecanismo de ruta *enatiosselectiva* [42]. El alto grado de stereocontrol puede ser consecuencia de la coordinación favorable entre el

átomo de Li y el doble enlace, conduciendo a un estado de transición cíclico de 6 miembros, donde los sustituyentes ocupan preferentemente posiciones pseudo-ecuatoriales (ver Esquema 12).

Se realizó un estudio detallado de los productos obtenidos según la dependencia de solvente, usando distintos tipos: polares coordinantes, polares no-coordinantes y no-polares. Los resultados muestran que las características coordinantes del solvente afectan especialmente la etapa de carbolitiación, mientras que el intercambio halógeno/Li parece muy poco afectado. Se realizaron cálculos teóricos para investigar la inesperada *diastereoselectividad* pues se genera un estereocentro en la reacción tandem; las investigaciones mecanísticas nos permiten proponer una *inversión* de la configuración en el intermediario litiado *prior a la reacción*, donde la naturaleza del electrófilo es probablemente la causa para la inesperada diastereoselectividad observada [43].

CONCLUSIONES

El uso de intermediarios OLi en diferentes secuencias sintéticas, combina la versatilidad y su química estereoselectiva, con las ventajas económicas y ambientalmente amigables, cuando se comparan con las vías sintéticas convencionales. Las secuencias *adición-carbolitiación-sustitución* permiten modificar no solo la cadena principal sino la funcionalidad de la misma en una sola operación; si se realiza en presencia de ligandos quirales en compuestos proquirales, la reacción suele proceder con un alto control estereoquímico. Los reordenamientos estereoselectivos o translocación producen nuevos OLi difíciles de obtener de otra forma, y que son capaces de experimentar “*in situ*” nuevas transformaciones. Debido a la creciente tendencia a minimizar los gastos de energía, la producción de residuos y el uso de solventes, hay un desarrollo cada vez mayor de estrategias sintéticas en *tándem* para la producción económica y ambientalmente amigable de moléculas complejas; en este escenario los OLi son protagonistas destacados [44].

REFERENCIAS

- [1] R. Chinchilla, C. Nájera & M. Yus, *Tetrahedron* **61**, 3139 (2005).
- [2] A.J. Vázquez, R.G. Waisbaum & N.S. Nudelman, Organolithiums as useful synthetic intermediates for tandem reactions en *The Chemistry of Organolithiums Compounds*, Z. Rappoport & I. Marek (Eds.), Vol. 2, Wiley, Chichester, 2006, pp. 63-137.
- [3] a) D. Heijnen, F. Tosi, C. Vila, M.C.A. Stuart, P.H. Elsinga, W. Szymanski & B.L. Feringa, *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 3354 (2017); b) V. Dhand, M. Venkateswer Rao, G. Mittal, K.Y. Rhee & S.J. Park, *Curr. Appl. Phys.* **15**, 265 (2015).
- [4] A. Schmidt, P. Köstler, F. Tambornino & T. Bein, *Microporous Mesoporous Mater.* **223**, 219 (2016).
- [5] A. Abou, F. Foubelo & M. Yus, *Tetrahedron* **63**, 6625 (2007).

- [6] a) S. Cahill & M. O'Brien, *Tetrahedron Lett.* **47**, 3665 (2006); b) J. Cotter, A.M.L. Hogan & D.F. O'Shea, *Org. Lett.* **9**, 1493 (2007).
- [7] K. Kowalski, J. Zakrzewski, N.J. Long, S. Domagala & A.J.P. White, *J. Organomet. Chem.* **691**, 3902 (2006).
- [8] I. Fernández, R.D. Price, P.D. Bolton, M.F. Mahon, M.G. Davidson & F. López-Ortiz, *J. Organomet. Chem.* **689**, 1890 (2004).
- [9] P.G. Willard, Carbanions of alkali and alkaline earth cations en *Comprehensive Organic Chemistry*, B.M. Trost & I. Fleming (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1991, pp 1-47.
- [10] A-M. Sapse, D.C. Jain & K.Raghavachari, Theoretical studies of aggregates of lithium compounds en *Lithium Chemistry*, A-M. Sapse, & P.v.R. Schleyer (Eds.) Wiley, New York, 1995, pp. 45-66.
- [11] L. Pratt, *J. Org. Chem.* **72**, 2962 (2007).
- [12] H.J. Reich, *Chem. Rev.* **113**, 7130 (2013).
- [13] a) G.J. Reyes-Rodriguez, R.F. Algera & D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 1233 (2017); b) F. López Ortiz, J. García López, M. Casimiro & M.J. Iglesias, *J. Org. Chem.* **81**, 11095 (2016).
- [14] S. Zeibi Shirejini & A. Mohammadi, *Org. Process Res. Dev.* **21**, 292 (2017).
- [15] a) B.L. Lucht & D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 6009 (1994); b) B.L. Lucht & D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 9863 (1995).
- [16] R.D. Thomas, M.T. Clarke, R.M. Jensen & T.C. Young, *Organometallics* **5**, 1851 (1986).
- [17] M.A. Nichols & P.G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 1568 (1993).
- [18] W. Bauer, W.R. Winchester & P.v.R. Schleyer, *Organometallics* **6**, 2371 (1987).
- [19] N.S. Nudelman, Carbonylation of main-group organometallic compounds en *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*. S. Patai (Ed.), Wiley, Chichester, 1989, pp- 799-962.
- [20] P.I. Arvidsson, G. Hilmersson & Ö. Davidsson, *Chem. Eur. J.* **5**, 2348 (1999).
- [21] a) N.S. Nudelman, H.G. Schulz, G.E. García Liñares, A.Bonatti & G. Boche, *Organometallics* **17**, 146 (1998); b) N.S. Nudelman & H.G. Schulz, *J. Chem. Res. (S)* 422 (1999).
- [22] Z. Xi, *Eur. J. Org. Chem.* 2773 (2004).
- [23] a) R. Loeber, M. Rajesh, Q. Fang, A.E. Pegg & N. Tretyakova, *Chem. Res. Toxicol.* **19**, 645 (2006); b) M. Ikeda, K. Masumura, Y. Sakamoto, B. Wang, M. Neno, K. Sakuma, I. Hayata & T. Nohmi, *Toxicol. Environment. Mutagenes.* **626**, 15 (2007); c) S. Loft, P. Svoboda, H. Kasai, A. Tjonneland, P. Moller, M. Sorensen, K. Overbad, H. Autrup & O. Raaschou-Nielsen, *Int. J. Cancer* **121**, 1579 (2007); d) C. Krul, M.J. Zeilmaier, R.C. Schothorst & R. Havenaar, *Food Chem. Toxicol.* **42**, 51 (2004).
- [24] a) N.S. Nudelman & A.E. Bonatti, *Synlett.* 1825 (2000); b) M. Adler, M. Marsch, N.S. Nudelman & G. Boche, *Angew. Chem, Int. Ed.* **38**, 1261 (1999); c) N.S. Nudelman & G. García Liñares, *J. Org. Chem.* **65**, 1629

- (2000).
- [25] A. Bredihhin, U.M. Groth & U. Mäeorg, *Org. Lett.* **9**, 1097 (2007).
 - [26] V.J. Lee, en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost & I. Fleming (Eds.), Vol. 4, Pergamon Press: Oxford, 1991, chapt. 1.2.
 - [27] G.V. García & N.S. Nudelman, *Org. Prep.Proc. Int.* **35**, 445 (2003).
 - [28] a) N.S. Nudelman, G.V. García & H.G. Schulz, *J. Org. Chem.* **63**, 5730 (1998); b) N.S. Nudelman & G.V. García, *J. Org. Chem.* **66**, 1387 (2001).
 - [29] a) K.M. Bertini Gross & P.Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 315 (2001); b) P. Beak & A.I.Meyers, *Acc. Chem. Res.* **19**, 356 (1986).
 - [30] P.G. Williard, Q.Y. Liu & L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 348 (1992).
 - [31] a) R.P. Davies, P.R. Raithby & R. Snaith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**, 1215 (1997); b) A. Sekiguchi, Y. Sugai, K. Ebata, C. Kabuto & H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 1144 (1993).
 - [32] a) D.R. Anderson, N.C. Faibish & P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 7553 (1999); b) P. Beak, A. Basu, D.J. Gallagher, Y.S. Park & S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **29**, 552 (1996).
 - [33] a) E.-I. Negishi & D.Y. Kondakov, *Chem. Soc. Rev.* **25**, 417 (1996); b) A.G. Fallis & P. Forgione, *Tetrahedron* **57**, 5899 (2001).
 - [34] F.J. Fañanás & R. Sanz, Intramolecular carbolithiation reactions, en *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Z. Rappoport & I. Marek (Eds.), Wiley Chichester, 2009, pp. 1-85.
 - [35] S. Zeibi Shirejini & A. Mohammadi, *Org. Process Res. Dev.* **21**, 292 (2017).
 - [36] A.L. Hoyt & P.R. Blakemore, *Tetrahedron Lett.* **56**, 2980 (2015).
 - [37] K. Gilmore & I.V. Alabugin, *Chem. Rev.* **111**, 6513 (2011).
 - [38] a) W.F. Bailey & M.W. Carson, *J. Org. Chem.* **63**, 361 (1998); b) W.F. Bailey & M.W. Carson, *Tetrahedron Lett.* **40**, 5433 (1999); c) W.F. Bailey, T.T. Nurmi, J.J. Patricia & W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 2442 (1987); d) A.R. Chamberlin, S.H. Bloom, L.A. Cervini & C.H. Fotsch, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 4788 (1988).
 - [39] a) W.F. Bailey & K.V. Gavaskar, *Tetrahedron* **50**, 5957 (1994); b) M.J. Woltering, R. Fröhlich & D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**, 1764 (1997); c) W.F. Bailey, en *Advances in Detailed Reactions Mechanisms*, J.M. Coxon (Ed.), Vol. 3, JAI Press, Greenwich, 1994, pp. 251-273.
 - [40] W.F. Bailey & M.J. Mealy, *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 6787 (2000).
 - [41] N. Bodineau, N.S. Nudelman, G.V. García, J.-M. Mattalia, R. Martins, M. Arbelot & M. Chanon, *Arkivoc* **5**, 139 (2002).
 - [42] C. Rodríguez & N.S. Nudelman, *Synthetic Comm.* **44**, 6, 772 (2014).
 - [43] C. Rodríguez & N.S. Nudelman, *J. Phys. Org. Chem.* **32**, 322 (2015).
 - [44] N.S. Nudelman, Procesos “verdes” de producción “limpia” para una civilización sustentable, en H. D'Amico (Ed.) “*El Problema Ambiental en la Sociedad, la Salud y la Economía*”, Ed. Mundial, Buenos Aires, 2016, pp 83-108.